

DOI: 10.24287/1726-1708-2025-24-1-39-49

Значение эпигенетической терапии в лечении детей, больных острым миелоидным лейкозом

А.В. Попа¹⁻³, О.А. Тиганова^{2,4}, О.И. Сокова⁵, Н.Н. Субботина¹, Ю.В. Ольшанская³, Б.В. Курдюков^{1,6}, И.Н. Серебрякова⁵, А.Д. Палладина⁷, Н.Н. Тупицын⁷, Г.Л. Менткевич¹

¹Научно-исследовательский институт детской онкологии и гематологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва

²ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва

³ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, Москва

⁴ГБУЗ г. Москвы «Морозовская детская городская клиническая больница Департамента здравоохранения г. Москвы», Москва

⁵Научно-исследовательский институт канцерогенеза ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва

⁶ГБУЗ г. Москвы «Научно-практический центр специализированной медицинской помощи детям имени В.Ф. Войно-Ясенецкого Департамента здравоохранения г. Москвы», Москва

⁷Научно-исследовательский институт клинической онкологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва

Результаты лечения детей, больных острым миелоидным лейкозом (ОМЛ), до сих пор остаются неудовлетворительными. Стандартная химиотерапия обеспечивает достижение полной ремиссии у 91–96% пациентов, бессобытийная выживаемость (БСВ) и общая выживаемость (ОВ) все еще недостаточно высокие, основной причиной неудач в лечении детей с ОМЛ оказались рецидивы заболевания. Метилирование ДНК и модификация гистонов – эпигенетические изменения, приводящие к ингибции генов, контролирующих супрессию опухолевых клеток при ОМЛ. Исследование эпигенетического контроля экспрессии генов при ОМЛ за счет модификации гистонов и деметилирования ДНК способствует расширенному познанию биологии blast. Цель исследования: доказать эффективность первого протокола, основанного на комбинации стандартной химио- и эпигенетической терапии, НИИ ДОГ ОМЛ 2012. Данное исследование одобрено независимым этическим комитетом и утверждено решением ученого совета ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России. С 01.01.2013 по 31.05.2019 в исследование были включены 35 пациентов, получавших лечение по протоколу НИИ ДОГ ОМЛ 2012, и 52 ребенка – по протоколу AML-BFM 2004. Между двумя группами больных не было значимой разницы по полу, возрасту и распределению по группам риска. Химиотерапия состояла из 5 курсов (AIE, hAM, AI, hAM, hAE) для пациентов, включенных в группы промежуточного и высокого рисков, и из 4 курсов (AIE, AI, hAM, hAE) для больных стандартного риска. Эпигенетическая терапия по протоколу НИИ ДОГ ОМЛ 2012 состояла из вальпроевой кислоты – 1–78-я недели, полностью транс-ретиноевой кислоты – 1–43-й дни и далее 1–14-й дни каждого последующего курса химиотерапии и децитабина 20 мг/м² в режиме «окна» у 5 пациентов и 26 больных, которые получили данный препарат на 16–20-й дни от начала лечения. Шесть пациентов вместо децитабина получили 5-азацитидин. Не было отмечено какой-либо токсичности у 5 детей, получивших децитабин в режиме «окна»: у 1 больного развился рецидив заболевания (13 мес), 1 умер от тяжелой инфекции после индукции на 17-й день, 3 живы в полной ремиссии (67, 70 и 72 мес), причем 2 подверглись гаплоидентичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК). У всех больных, получивших децитабин на 16–20-й дни, была достигнута ремиссия после терапии индукции, причем 2 пациента не ответили на терапию AIE, и ремиссия была получена только после децитабина. Среди больных, получивших только химиотерапию, полная ремиссия была достигнута в 82,6% случаев ($p = 0,04$). У больных, лечившихся по протоколу НИИ ДОГ ОМЛ 2012, 5-летняя БСВ составила $69,1 \pm 9,8\%$, ОВ – $73,5 \pm 9,4\%$, а у детей, получивших только химиотерапию, 5-летняя БСВ составила $54,0 \pm 7,3\%$ ($p = 0,2$) и ОВ – $69,2 \pm 6,4\%$ ($p = 0,58$). Пятилетняя БСВ и кумулятивный риск рецидива (КРР) между больными группы высокого риска, лечившимися по протоколам НИИ ДОГ ОМЛ 2012 и AML-BFM 2004, были соответственно $77,8 \pm 13,4\%$ и $50,0 \pm 8,6\%$ ($p = 0,044$), $15,2 \pm 10\%$ и $42,5 \pm 9,2\%$ ($p = 0,056$). Ни одному больному, включенному в протокол НИИ ДОГ ОМЛ 2012, не была проведена аллогенная ТГСК во время первой ремиссии. После исключения из анализа 6 больных, подвергшихся аллогенной ТГСК во время первой ремиссии и лечившихся по протоколу AML-BFM 2004, из группы высокого риска БСВ и КРР составили $46,4 \pm 9,4\%$ ($p = 0,02$) и $47,4 \pm 9,5\%$ ($p = 0,029$) соответственно. Все 6 пациентов, получивших 5-азацитидин вместо децитабина, умерли (1 во время терапии индукции и 5 от прогрессирования ОМЛ), и дальнейшее исследование этого направления протокола было закрыто. Таким образом, добавление эпигенетической терапии к стандартной химиотерапии детей, больных ОМЛ, позволило увеличить число полных ремиссий, снизить КРР и увеличить ОВ по сравнению с пациентами, получавшими только стандартную химиотерапию. У детей группы высокого риска, лечившихся по протоколу НИИ ДОГ ОМЛ 2012, также были достигнуты более высокие показатели БСВ и низкий КРР по сравнению с больными, лечившимися без применения деметилирующих препаратов и не подвергшихся аллогенной ТГСК. Вероятно, эпигенетическая терапия может позволить избежать аллогенной ТГСК во время

© 2025 ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России
Поступила 18.11.2024
Принята к печати 03.02.2025



EDN: WWTQUT

Контактная информация:

Попа Александр Валентинович,
д-р мед. наук, профессор РАН, заведующий
отделом эпидемиологии и исследования
поздних эффектов у детей, перенесших
онкологическое заболевание,
ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева»
Минздрава России
Адрес: 117997, Москва,
ул. Саморы Машела, 1
E-mail: aropa@list.ru

первой ремиссии. В нашем исследовании продемонстрировано, что децитабин оказался более эффективен, чем 5-азациитидин. Децитабин следует вводить после первого индукционного курса терапии в период аплазии.

Ключевые слова: острый миелоидный лейкоз у детей, эпигенетическая терапия, ингибиторы гистондеацетилазы, ингибиторы метилтрансферазы, лечение, выживаемость

Попа А.В. и др. Вопросы детской гематологии, онкологии и иммунологии 2025; 24 (1): 39–49.
DOI: 10.24287/1726-1708-2025-24-1-39-49

© 2025 by «D. Rogachev NMRCPHO1»

Received 18.11.2024
Accepted 03.02.2025

The role of epigenetic therapy in the treatment of childhood acute myeloid leukemia

A.V. Popa¹⁻³, O.A. Tiganova^{2,4}, O.I. Sokova⁵, N.N. Subbotina¹, Yu.V. Olshanskaya³, B.V. Kurdyukov^{1,6}, I.N. Serebryakova⁵, A.D. Palladina⁷, N.N. Tupitsyn⁷, G.L. Mentkevich¹

¹Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology, the N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology of Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow

²The N.I. Pirogov Russian National Research Medical University of Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow

³The Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology of Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow

⁴The Morozov Children's City Clinical Hospital of the Department of Health of Moscow, Moscow

⁵Research Institute of Carcinogenesis, the N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology of Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow

⁶The V.F. Voyno-Yasenetsky Scientific and Practical Center of Specialized Medical Care for Children of the Department of Health of Moscow, Moscow

⁷Research Institute of Clinical Oncology, the N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology of Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow

Correspondence:

Alexander V. Popa,

Dr. Med. Sci., Professor of the RAS, Head of the Department of Epidemiology and Late Effects in Pediatric Cancer Survivors of the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Healthcare of the Russian Federation
Address: 1 Samory Mashela St., 117997, Moscow, Russia
E-mail: apopa@list.ru

The treatment results of children with acute myeloid leukemia (AML) still remain unsatisfactory. The standard chemotherapy allows achieving complete remission in 91–96% of patients, but the event-free (EFS) and overall (OS) survival rates are still not high enough, the main cause of treatment failure in children with AML is relapse of the disease. DNA methylation and histone modification are major epigenetic changes in AML, leading to silencing of tumor suppressor genes. Research of the epigenetic control of gene expression in AML through histone modification and DNA demethylation promotes better understanding of the biology of blasts. The aim of our study: to prove the effectiveness of the NII DOG AML 2012 protocol based on the combination of standard chemotherapy and epigenetic therapy. The study was approved by the Independent Ethics Committee and the Scientific Council of the N.N. Blokhin NMRC of Oncology of Ministry of Healthcare of the Russian Federation. From 01.01.2013 to 31.05.2019, the following patients were enrolled in the study: 35 patients who were receiving treatment according to the NII DOG AML 2012 protocol and 52 patients who were receiving treatment according to the AML-BFM 2004 protocol. Between two groups, there was no significant difference in sex, age, and distribution by risk groups. The high-risk and intermediate-risk patients received 5 courses of chemotherapy (AIE, HAM, AI, hAM, HAE) and the standard-risk patients received 4 courses of chemotherapy (AIE, AI, hAM, HAE). Epigenetic therapy according to the NII DOG AML 2012 protocol consisted of valproic acid (weeks 1–78), all-trans-retinoic acid (days 1–43 and then days 1–14 of each subsequent chemotherapy course) and decitabine 20 mg/m² which was given within a therapeutic window in 5 patients and 26 patients received it on days 16–20 from the beginning of treatment. Six patients received 5-azacitidine instead of decitabine. There was no toxicity in 5 patients who received decitabine within a therapeutic window: one patient developed relapse (13 months) and one patient died of severe infection after induction therapy on day 17, three patients are still alive in complete remission (67, 70, and 72 months), with two of them having received haploidentical hematopoietic stem cell transplantation. All the patients who received decitabine on days 16–20 achieved complete remission after induction therapy (2 patients of them did not respond to AIE treatment and achieved remission only after decitabine treatment). Among the patients who were treated with chemotherapy only, complete remission was achieved in 82.6% ($p = 0.04$). In the patients treated according to the NII DOG AML 2012 protocol, the 5-year EFS and OS was $69.1 \pm 9.8\%$, and $73.5 \pm 9.4\%$, respectively, vs $54.0 \pm 7.3\%$ ($p = 0.2$) and $69.2 \pm 6.4\%$ ($p = 0.58$) in the patients treated with chemotherapy only. The five-year EFS and cumulative incidence of relapse (CIR) of the high-risk patients treated according to the NII DOG AML 2012 and AML-BFM 2004 protocol were $77.8 \pm 13.4\%$ vs $50.0 \pm 8.6\%$ ($p = 0.044$) and $15.2 \pm 10\%$ vs $42.5 \pm 9.2\%$ ($p = 0.056$), respectively. None of the patients treated according to the NII DOG AML 2012 protocol underwent allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) during the first remission. After excluding from the analysis 6 patients who received allogeneic HSCT during the first remission and were treated according to the AML-BFM 2004 protocol, the EFS and CIR rates of the high-risk patients were $46.4 \pm 9.4\%$ ($p = 0.02$) and $47.4 \pm 9.5\%$ ($p = 0.029$), respectively. All the six patients who received 5-azacitidine instead of decitabine died (one patient died during induction therapy and 5 patients died of AML progression) and further study of this arm of the protocol was closed. Thus, the addition of epigenetic therapy to standard chemotherapy in pediatric patients with AML reduced the CIR, increased the number of complete remissions and the overall survival compared with the patients treated with chemotherapy only. The high-risk patients treated according to the NII DOG AML 2012 protocol achieved higher EFS and lower CIR rates compared with the patients who received no demethylating agents and underwent no allogeneic HSCT. Probably, epigenetic therapy may allow patients to avoid allogeneic HSCT during the first complete remission. According to our study results, decitabine has shown to be more effective than 5-azacitidine. Decitabine should be given after the first course of induction therapy during the period of aplasia.

Key words: acute myeloid leukemia in children, epigenetic therapy, histone deacetylase inhibitors, methyltransferase inhibitors, treatment, survival

Popa A.V., et al. Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology 2025; 24 (1): 39–49.
DOI: 10.24287/1726-1708-2025-24-1-39-49

Острый миелоидный лейкоз (ОМЛ) у детей – опухолевое заболевание кроветворной системы, которое характеризуется выраженной гетерогенностью, обоснованной множественными хромосомными аномалиями и генными мутациями [1]. Существует 2 типа генов, участвующих в развитии ОМЛ: тип I – гены, индуцирующие неконтролируемую пролиферацию опухолевых клеток и их выживаемость (*FLT3*, *KIT*, *NRAS*, *KRAS*), и тип II – гены, изменяющие дифференцировку лейкоэмической ство-

ловой клетки и образующиеся в результате хромосомных аномалий (*AML/ETO*, *AF9/MLL*, *AF10/MLL* и др.) или мутаций (*NPM1*, *CEBPa*) [2, 3]. Кроме аномальных генов типов I и II существует еще множество генов, которые довольно трудно отнести к названным типам, но они участвуют в лейкогенезе [4].

Выживаемость детей с ОМЛ не превышает 60% [5–7]. За последние 15–20 лет результаты интенсивной химиотерапии достигли своего предела, и это диктует необходимость поиска других способов

лечения. Вполне вероятно, что деметилирование ДНК и ингибирование гистондеацетилазы могут способствовать изменению структуры хроматина, что приводит к изменению активности генов, отвечающих за пролиферацию и дифференцировку стволовых лейкоэмических клеток. В исследовании НИИ ДОГ ОМЛ 2007 была показана эффективность ингибиторов гистондеацетилазы (вальпроевая кислота (ВК) и полностью транс-ретиноевая кислота (АТРА)) в сочетании с химиотерапией [8, 9]. Добавление препаратов с прямым деметилирующим действием (5-аза-2'-дезоксцитидин – децитабин и 5-азацитидин) к стандартной терапии в сочетании с ингибиторами гистондеацетилазы может увеличить выживаемость больных. В данной работе представлен сравнительный анализ результатов терапии детей, больных ОМЛ, получавших лечение по протоколу НИИ ДОГ ОМЛ 2012, основанному на сочетании химио- и эпигенетической терапии, и по протоколу AML-BFM 2004, основанному только на химиотерапии. Данное исследование одобрено независимым этическим комитетом и утверждено решением ученого совета ФГБУ «НИИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Характеристика пациентов

С 2012 г. по июнь 2019 г. в НИИ детской онкологии и гематологии ФГБУ «НИИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России и ГБУЗ «Морозовская ДГКБ ДЗМ» было проведено лечение 87 детей,

больных ОМЛ в возрасте от 3 месяцев до 17 лет ($7,4 \pm 0,35$ года). В НИИ детской онкологии и гематологии по протоколу НИИ ДОГ ОМЛ 2012 было пролечено 35 детей, по протоколу AML-BFM 2004 – 4, а в Морозовской ДГКБ по протоколу AML-BFM 2004 – 48 детей. Не было отмечено значимой разницы между группами больных, лечившихся по разным протоколам. Мальчиков было 46 (52,9%), девочек – 41 (47,1%) (таблица 1).

Стратификация по группам риска была основана на данных морфоцитохимического (FAB-классификация) и цитогенетического исследований. В группу стандартного риска были включены больные с $t(8;21)$, $t(1;22)$, $inv(16)$ и $t(16;16)$. В группу промежуточного риска – пациенты с морфологическими вариантами M1, M2, M4 по FAB-классификации в сочетании с нормальным кариотипом бластов, утратой одной из половых хромосом, $t(9;11)$ в сочетании с дополнительными хромосомными изменениями, больные с трисомией 8-й пары и пациенты с другими аномалиями длинного плеча хромосомы 11 (11q23), за исключением $t(10;11)$, $t(6;11)$. В группу высокого риска – дети с морфологическими вариантами ОМЛ M0, M5, M6, M7 (без сочетания с $t(1;22)$ по FAB-классификации), $t(6;9)$, $t(10;11)$, $t(6;11)$, $t(9;22)$, $del(7q)$, $del(5q)$, -7, -5, перестройками длинного плеча хромосомы 3, кроме $t(3;5)$, больные, у которых был обнаружен сложный кариотип (3 аномалии или более), а также пациенты с более 5% бластов на 15-й день от начала лечения. Стратификация больных на группы риска представлена в таблице 1.

Таблица 1

Характеристика больных, включенных в исследование, в зависимости от проведенного лечения

Table 1

The characteristics of the study patients according to the treatment received

Параметр Parameter	Протокол лечения Treatment protocol		P
	НИИ ДОГ ОМЛ 2012 NII DOG AML 2012	AML-BFM 2004	
Пол, n (%): Sex, n (%): мужской male женский female	18 (39,1) 17 (41,5)	28 (60,9) 24 (58,5)	0,51
Стадия по FAB- классификации, n (%): Stage according to the FAB- classification, n (%): M0 M1 M2 M3v* M4 M5 M6 M7	4 (80) 4 (40) 8 (47,1) 2 (66,7) 5 (29,4) 5 (23,8) 2 (66,7) 5 (45,5)	1 (20) 6 (60) 9 (52,9) 1 (33,3) 12 (70,6) 16 (76,2) 1 (33,3) 6 (54,5)	0,52
Группа риска, n (%): Risk group, n (%): стандартный риск standard risk промежуточный риск intermediate risk высокий риск high risk	4 (50) 9 (39,1) 22 (39,3)	4 (50) 14 (60,9) 34 (60,7)	0,42

Примечание. FAB-классификация – франко-американо-британская классификация острых лейкозов.
Note. The FAB-classification – the French-American-British classification of acute leukemia.

Протоколы НИИ ДОГ ОМЛ 2012 и AML-BFM 2004 состояли из 4–5 курсов химиотерапии. Для больных со стандартным риском лечение состояло из 4 курсов: AIE (цитозинарабинозид, идарубицин, этопозид), AI (цитозинарабинозид, идарубицин), hAM (цитозинарабинозид 1000 мг/м² №6, митоксантрон) и HAE (цитозинарабинозид 3000 мг/м² №6, этопозид). У пациентов, включенных в группы промежуточного и высокого рисков, химиотерапия состояла из 5 курсов: AIE, HAM (цитозинарабинозид 3000 мг/м² №6, митоксантрон), AI (цитозинарабинозид 500 мг/м² в 1–5-й дни, идарубицин), hAM и HAE. Поддерживающая терапия состояла из постоянного приема меркаптопурина, 4-дневных курсов цитозинарабинозида 1 раз в 28 дней и длилась до 73-й недели от начала индукционного курса.

У больных, включенных в протокол НИИ ДОГ ОМЛ 2012, эпигенетическая терапия состояла из ВК 50 мг/кг ежедневно на протяжении всего лечения и ATRA 45 мг/м² в 1–43-й дни, далее со дня начала каждого последующего курса терапии до 14-го дня. Децитабин (5-аза-2'-дезоксцитидин) 20 мг/м² вводился внутривенно капельно на 16–20-й дни от начала AIE, 6 больным препарат был заменен на 5-азацитидин 75 мг/м². В режиме «окна» с –5-го по –1-й день децитабин вводился 5 пациентам. Во время поддерживающего лечения эпигенетическая терапия проводилась посредством ежедневного приема ВК и 14-дневных курсов ATRA в сочетании с курсами цитозинарабинозида. Следовательно, из 35 детей децитабин применялся в 29 случаях: 5 – в режиме «окна» и 24 – на 16–20-й дни; 5-азацитидин – в 6 случаях на 16–20-й дни.

Таким образом, химиотерапия была одинаковой в обоих протоколах, а отличие заключалось только в использовании эпигенетической терапии в протоколе НИИ ДОГ ОМЛ 2012. Учитывая отсутствие значимых различий между группами больных, лечившихся по различным протоколам, и один временной интервал включения пациентов в исследование, было возможным проведение сравнительного анализа достижения полных ремиссий и выживаемости между этими группами.

Из группы больных, лечившихся по протоколу НИИ ДОГ ОМЛ 2012 и получавших децитабин в режиме «окна», аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) подверглись только 2 пациента: с отсутствием ответа на лечение на 15-й день и моносомией 7-й пары хромосом (пациенты №1 и №5, *таблица 2*).

Ответ на лечение оценивался на 15-й день от начала первого курса индукции AIE и после восстановления кроветворения. Ответ считался полным (M-1) при уровне бластов в миелограмме менее 5%, частичным (M-2) – более 5% и менее 25%, отсутствие

ответа (M-3) констатировалось при уровне бластов более 25% в пунктате костного мозга. Ремиссию констатировали при количестве бластов в пунктате костного мозга менее 5% и восстановлении кроветворения – абсолютное количество нейтрофилов более $0,5 \times 10^9$ /л, тромбоцитов – более 100×10^9 /л.

Статистический анализ

Статистический анализ выполнен на персональном компьютере с использованием пакета SPSS 23.0. Выживаемость больных оценивали с помощью построения кривых по методу Каплана–Майера. Бессобытийную выживаемость (БСВ) оценивали от даты начала лечения до даты прекращения ремиссии по любым причинам или до даты последнего контакта с больным, кумулятивный риск рецидива (КРР) – от начала лечения до возникновения рецидива заболевания или до даты последнего наблюдения, общую выживаемость (ОВ) – от начала лечения до даты построения кривых (31 мая 2019 г.) или смерти больного. Сравнение кривых выживаемости проводили по методу log-rank. Во всех случаях разница между группами считалась достоверной при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

С 2012 по 2013 г. в исследование были включены 5 детей, которым децитабин вводили в режиме «окна» с –5-го по –1-й день с последующей оценкой миелограммы на день 0. Из 5 больных, получивших децитабин до начала лечения, 1 умер на 17-й день от сепсиса, до восстановления кроветворения. У 1 из 2 пациентов, не подвергшихся ТГСК, развился рецидив заболевания на 13-м месяце ремиссии, повторную ремиссию получить не удалось. Из 2 детей, которым была проведена гаплогенетическая ТГСК, у одного сохраняется ремиссия (72 мес), а у другого – на 45-м месяце после трансплантации развился экстрамедуллярный рецидив с поражением левой верхнечелюстной и височной костей. После проведения повторной химиотерапии в сочетании с децитабином, лучевой терапией была достигнута повторная ремиссия и выполнена повторная гаплогенетическая ТГСК со сменой донора. Больной жив 70 мес (*таблица 2*).

В 2013 г. в отделение химиотерапии НИИ детской онкологии и гематологии Онкологического центра им. Н.Н. Блохина поступила пациентка 5 лет, которой по данным клинического осмотра (выраженный геморрагический синдром), морфоцитохимического исследования и иммунофенотипирования бластных клеток костного мозга был установлен диагноз острого промиелоцитарного лейкоза (ОПЛ) и начата терапия согласно протоколу для лечения детей с ОПЛ. На 10-й день от начала лечения был получен результат цито-

Таблица 2
Характеристика больных, получавших децитабин в режиме «окна»

Table 2
The characteristics of the patients who received decitabine within a therapeutic window

Пациент Patient	Возраст, годы Age, years	Пол Sex	Цитогенетика Cytogenetics	Группа риска (первично) Risk group (initially)	Ответ на 15-й день лечения Response on day 15 of treatment	Режим timing Timing regimen	Ремиссия (после AIE + HAM) Remission (after AIE + HAM)	Высокодозная химиотерапия + ТГСК High-dose chemotherapy + HSCT	Исход Outcome
№1	3	Женский Female	46,XX	Высокий риск High risk	M-3	Да Yes	Да Yes	Да Yes	Жива без рецидива Alive without relapse
№2	15	Мужской Male	t(8;21) + другие t(8;21) + other	Средний риск Intermediate risk	M-2	Нет No	Да Yes	Нет No	Рецидив/ смерть Relapse/death
№3	1	Мужской Male	t(9;11)	Высокий риск High risk	M-1	Нет No	Да Yes	Нет No	Жив без рецидива Alive without relapse
№4	12	Мужской Male	t(8;21) + другие t(8;21) + other	Средний риск Intermediate risk	M-2	Да Yes	–	–	Смерть в индукции Death during induction therapy
№5	1	Мужской Male	Моносомия 7 Monosomy 7	Высокий риск High risk	M-1	Нет No	Да Yes	Да Yes	Рецидив/жив Relapse/alive

Note. HSCT – hematopoietic stem cell transplantation.

генетического исследования – установлена хромосомная аномалия t(8;17)(q24;q21), при флуоресцентной гибридизации *in situ* t(15;17) не была выявлена и таким образом диагноз классического ОПЛ не был подтвержден. В миелограмме на 15-й день было такое же количество бластов, как и до начала лечения, – 74%. Кроме того, состояние девочки на 15-й день лечения было тяжелым, обусловленным течением инфекции, что не позволяло начать терапию НАМ на +16-й день. Было решено с +16-го дня провести терапию децитабином в дозе 20 мг/м²/день инфузионно в течение 1 ч, 5 дней. На +21-й день у девочки по данным миелограммы было 5% бластов, а через неделю после восстановления кроветворения – 2,4%. Таким образом, протокол был изменен, и терапия децитабином проводилась с 16-го по 20-й дни. С 2013 по 2019 г. 24 больным проводилась терапия децитабином с +16-го по +20-й дни.

В группе пациентов, включенных в протокол НИИ ДОГ ОМЛ 2012 и получавших децитабин на 16–20-й дни лечения, на 15-й день после первого курса индукции AIE полный ответ был получен в 21 (87,5%) из 24 случаев, частичный – в 1 (4,1%) и не было ответа на лечение – в 2 (8,4%). После проведения терапии децитабином и восстановления кроветворения у всех 24 (100%) пациентов была достигнута ремиссия. Ни одному больному не была проведена аллогенная ТГСК.

Из 52 пациентов, получивших лечение по протоколу AML-BFM 2004, полный ответ на 15-й день был получен у 47 (90,4%), частичный – у 2 (3,8%) и в 3 (5,8%) случаях ответ не был достигнут. В режиме timing (второй курс начинался на 16-й день от начала терапии) 2 курса химиотерапии получили 29 больных: 27 детей, лечившихся в Морозовской ДГКБ и 2 – в

НИИ детской онкологии и гематологии Онкологического центра им. Н.Н. Блохина (протокол AML-BFM 2004). В результате терапии индукции ремиссия была достигнута у 44 (84,6%) больных и у 8 (15,4%) детей она не была достигнута.

Из 6 детей, получавших 5-азациитидин на 16–20-й дни от начала лечения, только у 4 была достигнута ремиссия. У всех больных в дальнейшем развился рецидив заболевания (таблица 3).

Следовательно, не было отмечено какого-либо снижения уровня бластов по результатам цитоморфологического исследования пунктата костного мозга у больных, получавших децитабин в режиме «окна», исключая пациента с моносомией хромосомы 7 (пациент №5, таблица 2).

При оценке ответа к 15-му дню от начала лечения после проведения первого индукционного курса AIE результат лечения был одинаковым в обеих группах, но после терапии децитабином ремиссия была достигнута у всех больных, а у пациентов, включенных в протокол AML-BFM 2004, несмотря на проведение второго курса терапии в режиме timing у 29 (55,7%) детей, ремиссия была достигнута только в 84,6% случаев ($p = 0,042$).

Следовательно, результат индукционной химиотерапии в сочетании с эпигенетической терапией был значимо лучше, чем у больных, получивших в индукции только химиотерапию. Кроме того, 5-азациитидин оказался менее эффективным, чем децитабин.

БСВ группы больных, получавших децитабин с +16-го по +20-й день, была $69,1 \pm 7,3\%$, а пациентов, лечившихся по протоколу AML-BFM 2004, – $54,0 \pm 7,3\%$ ($p = 0,2$). ОВ была соответственно $73,5 \pm 9,4\%$ и $69,2 \pm 6,4\%$ ($p = 0,58$) (рисунки 1, 2).

Таблица 3

Характеристика пациентов, получавших 5-азациитидин с 16-го по 20-й день первого курса индукции

Table 3

The characteristics of the patients who received 5-azacitidine on days 16–20 of the first course of induction therapy

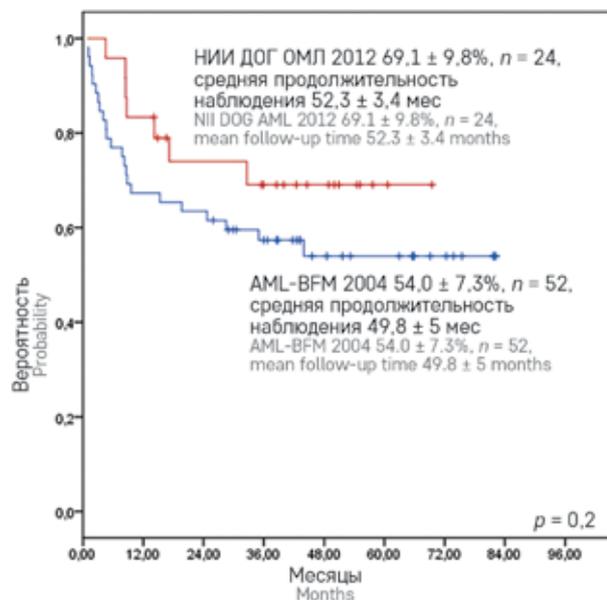
Пациент Patient	Возраст, годы Age, years	Пол Gender	Цитогенетика Cytogenetics	Группа риска (первично) Risk group (initially)	Ответ на 15-й день терапии Response on day 15 of treatment	Режим timing Timing regimen	Ремиссия (после AIE + HAM) Remission (after AIE + HAM)	ТГСК HSCT	Исход Outcome
№1	2	Женский Female	t(10;11)	Высокий риск High risk	M-1	Нет No	Да Yes	Нет No	Рецидив/смерть Relapse/death
№2	3	Женский Female	t(8;21)	Стандартный риск Standard risk	M-1	Нет No	Да Yes	Нет No	Рецидив/смерть Relapse/death
№3	9	Мужской Male	46,XY	Средний риск Intermediate risk	M-1	Нет No	Да Yes	Нет No	Смерть в ремиссии Death in remission
№4	7	Мужской Male	46,XY	Средний риск Intermediate risk	M-2	Нет No	Да Yes	Да, во время 2 ремиссии Yes, during the second remission	Рецидив/смерть Relapse/death
№5	13	Женский Female	46,XX	Высокий риск High risk	M-2	Нет No	Нет No	Да Yes	Рецидив/смерть Relapse/death
№6	17	Мужской Male	46,XY	Высокий риск High risk	M-2	Нет No	Нет No	Нет No	Прогрессирование/ смерть Progression/death

Рисунок 1

БСВ пациентов, лечившихся по протоколам НИИ ДОГ ОМЛ 2012 и AML-BFM 2004

Figure 1

The event-free survival (EFS) of the patients treated according to the NII DOG AML 2012 and AML-BFM 2004 protocols



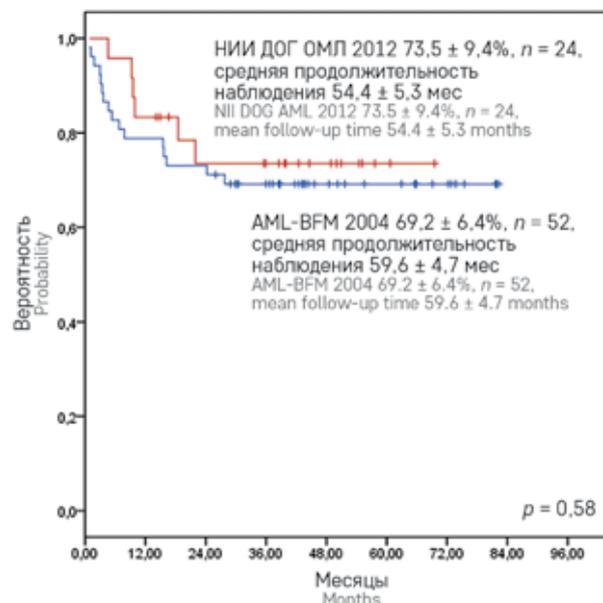
Основной проблемной группой в терапии детей с ОМЛ остается группа высокого риска. БСВ больных, включенных в группу высокого риска и получавших эпигенетическое лечение, оказалась значимо выше, чем пациентов, получивших только химиотерапию: $77,8 \pm 13,4\%$ и $50,0 \pm 8,6\%$ соответственно ($p = 0,044$). ОВ у пациентов из группы высокого риска, лечившихся по протоколу НИИ ДОГ ОМЛ 2012, была также выше – $85,6 \pm 9,5\%$, чем у больных, получавших лечение по протоколу AML-BFM 2004, – $61,6 \pm 8,4\%$ ($p = 0,092$) (рисунки 3, 4).

Рисунок 2

ОВ пациентов, лечившихся по протоколам НИИ ДОГ ОМЛ 2012 и AML-BFM 2004

Figure 2

The overall survival (OS) of the patients treated according to the NII DOG AML 2012 and AML-BFM 2004 protocols



У 6 больных группы высокого риска, включенных в протокол AML-BFM 2004, была проведена аллогенная ТГСК. Исключив этих пациентов из дальнейшего анализа, 5-летняя БСВ и ОВ оказались значительно выше у детей, получивших эпигенетическую терапию, – $77,8 \pm 13,4\%$ и $85,6 \pm 9,5\%$ соответственно, чем у пациентов, получавших только химиотерапию по протоколу AML-BFM 2004 – $46,4 \pm 9,4\%$ ($p = 0,027$) и $56,9 \pm 6,9\%$ ($p = 0,057$) соответственно (рисунки 5, 6).

Рисунок 3
БСВ пациентов, включенных в группу высокого риска, в зависимости от протокола лечения

Figure 3
The EFS of the high-risk patients according to treatment protocol

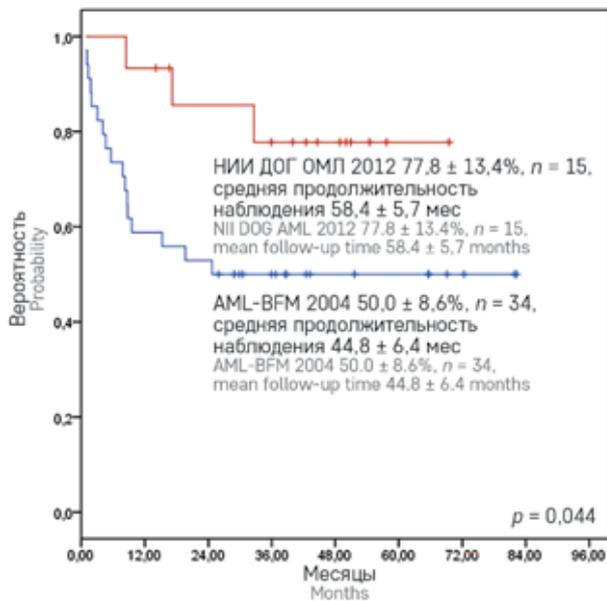
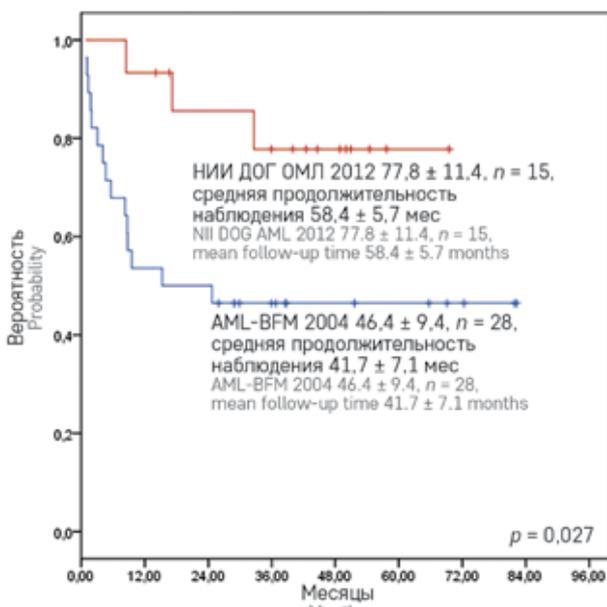


Рисунок 5
БСВ пациентов, включенных в группу высокого риска, без аллогенной ТГСК во время первой ремиссии в зависимости от протокола терапии

Figure 5
The EFS of the high-risk patients without allogeneic HSCT during the first remission according to treatment protocol



Из 6 больных, лечившихся по протоколу AML-BFM 2004 и получивших аллогенную ТГСК во время первой ремиссии, у 2 развился рецидив заболевания на 7-м и 20-м месяцах, остальные 4 живы на сроках наблюдения от 30 до 65 мес. Пятилетняя БСВ у этой группы больных, получивших аллогенную ТГСК во время первой ремиссии ($n = 6$), была несколько

Рисунок 4
ОВ пациентов, включенных в группу высокого риска, в зависимости от протокола терапии

Figure 4
The OS of the high-risk patients according to treatment protocol

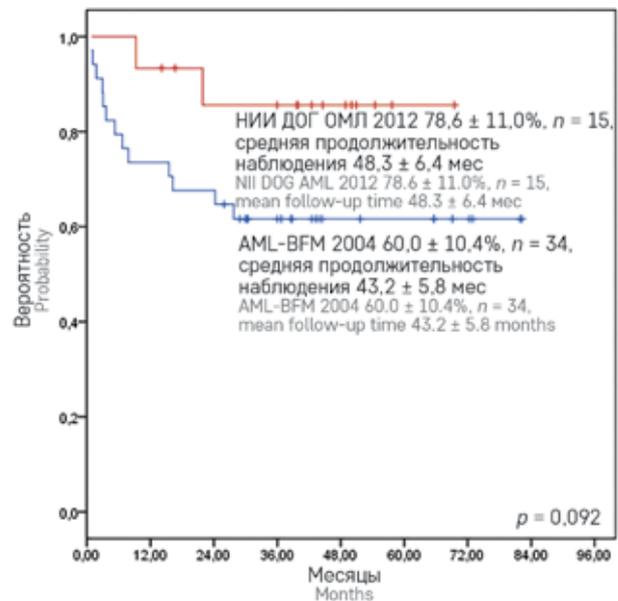
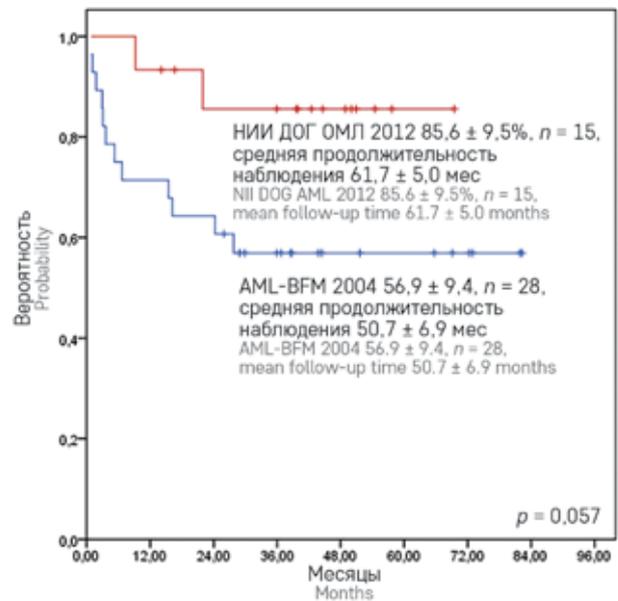


Рисунок 6
ОВ пациентов, включенных в группу высокого риска, без аллогенной ТГСК во время первой ремиссии в зависимости от протокола терапии

Figure 6
The OS of the high-risk patients without allogeneic HSCT during the first remission according to treatment protocol



выше ($66.7 \pm 19.2\%$, средняя продолжительность наблюдения 48.2 ± 10 мес), чем у детей, лечившихся только посредством химиотерапии ($n = 28$; $56.9 \pm 9.4\%$, средняя продолжительность наблюдения 50.7 ± 6.9 мес) ($p = 0,2$).

KPP у пациентов группы высокого риска, лечившихся по протоколу AML-BFM 2004 и подвергшихся

аллогенной ТГСК во время первой ремиссии, был достоверно выше, чем у этой же группы больных в протоколе НИИ ДОГ ОМЛ 2012: 47,4% и 15,2% соответственно ($p = 0,029$) (рисунок 7). Также отмечен более высокий КРР и у детей, включенных в группу высокого риска, лечившихся по протоколу AML-BFM 2004 без аллогенной ТГСК ($42,5 \pm 9,2\%$ ($p = 0,056$), чем по протоколу НИИ ДОГ ОМЛ 2012 ($15,2 \pm 10\%$) (рисунок 8).

Таким образом, при сравнении 2 групп детей, больных ОМЛ, получавших лечение по протоколу AML-BFM 2004, который состоял только из химиотерапии, и по протоколу НИИ ДОГ ОМЛ 2012, основанному на таком же режиме химиотерапии, но в сочетании с препаратами, воздействующими на эпигенетику опухолевых клеток, были отмечены достоверно бóльшая частота достижения ремиссии, более высокая БСВ и более низкий КРР у больных с высоким риском без аллогенной ТГСК. Более того, у пациентов, включенных в группу высокого риска и получавших лечение по протоколу AML-BFM 2004, несмотря на проведение аллогенной ТГСК 6 пациентам, 5-летняя БСВ и ОВ были достоверно ниже, а КРР выше по сравнению с больными высокого риска, лечившимися по протоколу НИИ ДОГ ОМЛ 2012 и не подвергшихся аллогенной ТГСК.

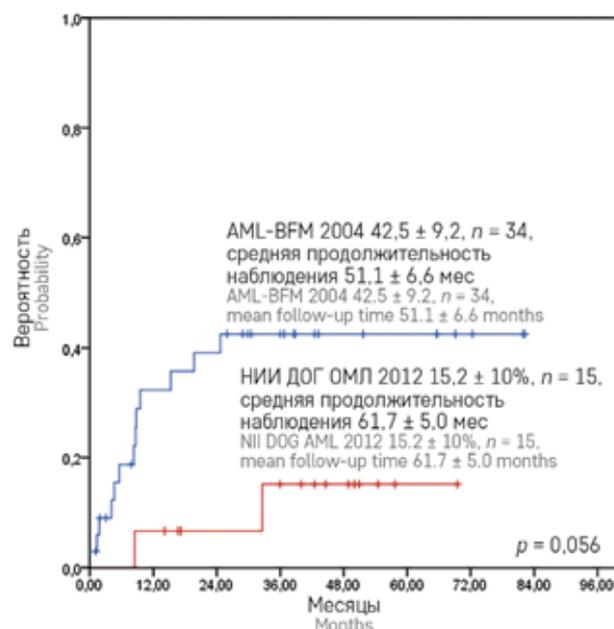
Оказалось, что 5-азациитин менее эффективен, чем 5-аза-2-дезоксцитидин (децитабин) при терапии детей, больных ОМЛ.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

ОМЛ у детей – генетически гетерогенная группа заболеваний кроветворной системы, клинические

Рисунок 7
КРР у пациентов, включенных в группу высокого риска, в зависимости от протокола терапии

Figure 7
The cumulative incidence of relapse (CIR) in the high-risk patients according to treatment protocol



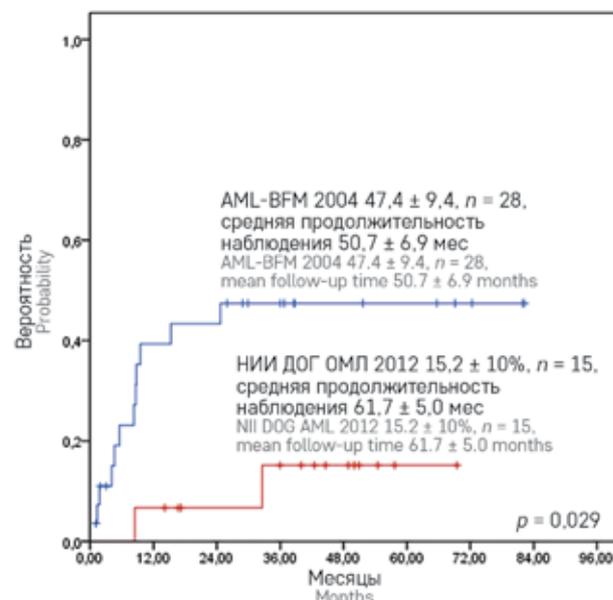
признаки которой характеризуются накоплением незрелых поликлональных миелоидных клеток-предшественников в костном мозге и крови. Некоторые сочетания цитогенетических, эпигенетических и молекулярных аномалий определяют подтипы ОМЛ с различными клиническими проявлениями и поведением опухолевых клеток. Кроме того, гены-эпигенетические модификаторы, такие как *ASXL1*, *EZH2*, *MLL*, и гены, регулирующие метилирование ДНК (*DNM3A*, *TET2*, *IDH1* и *IDH2*), также характеризуют гетерогенность ОМЛ [10].

Характерным отличительным признаком большинства ОМЛ является индивидуальный онкобелок, например PML::RARA, RUNX1::RUNX1T1, и различные белки, связанные с ОМЛ [10, 11]. Эти белки обеспечивают накопление аномальных белковых структур, содержащих гистондеацетилазу, гистонметилтрансферазу и ДНК-метилтрансферазу, которые, в свою очередь, связаны с их генами-промотерами, что приводит к блокированию программ дифференцировки стволовых лейкоэмических клеток [12, 13]. Учитывая описанные изменения состояния генома опухолевых клеток, можно задуматься над разработкой терапии, воздействующей на эпигенетические изменения.

Для лечения больных ОМЛ в настоящее время применяется интенсивная химиотерапия, а часть пациентов подвергаются аллогенной ТГСК. В результате такой стратегии лечения 5-летняя ОВ достигается у 60–70% больных, а количество рецидивов все равно остается на уровне 45–55% [14]. Химиотерапевтические режимы практически не изменялись

Рисунок 8
КРР у больных, включенных в группу высокого риска, без аллогенной ТГСК во время первой ремиссии в зависимости от протокола терапии

Figure 8
The CIR in the high-risk patients without allogeneic HSCT during the first remission according to treatment protocol



последние 15–20 лет. Увеличение выживаемости в последнее время было обусловлено снижением уровня смертности за счет улучшения сопроводительной терапии, появления новых противогрибковых и антибактериальных препаратов, а аллогенная ТГСК стала применяться только у пациентов группы высокого риска. Кроме того, снизилась смертность от токсичности после аллогенной ТГСК, но остается совершенно нерешенной проблема снижения вероятности развития рецидива у больных ОМЛ.

Снижение вероятности развития рецидива и повышение ОВ и БСВ прекрасно продемонстрировано у больных ОПЛ после применения дифференцировочной терапии ATRA и триоксида мышьяка. Эта комбинация препаратов позволила практически отказаться от химиотерапии у пациентов с ОПЛ и увеличить выживаемость этой группы больных до 95% [11, 15]. ATRA и триоксид мышьяка способствуют утрате эффекта поддержания пула стволовой лейкемической клетки и восстанавливают ее терминальную дифференцировку в сочетании с восстановлением апоптоза. К сожалению, эти препараты не оказывали никакого непосредственного воздействия на опухолевые клетки при лечении больных ОМЛ без *t(15;17)/PML::RAR α* . В то же время, ингибируя активность гистондеацетилазы и ДНК-метилтрансферазы, ATRA в стандартных терапевтических дозировках способствует восстановлению структуры хроматина и метилирования ДНК, что приводит к индукции транскрипции специфических ДНК генов-промоторов, отвечающих за дифференцировку миелоидных клеток-предшественников [11]. Следовательно, возможно применение ATRA в сочетании с химиотерапией и другими препаратами, влияющими на состояние хроматина, может внести свой положительный вклад в лечение больных ОМЛ.

Одним из современных направлений в лечении больных ОМЛ является разработка таргетной, или целенаправленной, терапии, которая блокирует только 1 или 2 гена, участвующих в развитии ОМЛ. В частности, у 15–20% детей с ОМЛ отмечается соматическое внутреннее тандемное удвоение *fms*-подобного рецептора-3 тирозинкиназы (*FLT3-ITD*) [16]. Перестройка *FLT3-ITD* нарушает регуляторную функцию белка FLT3 и приводит к ингибции апоптоза [17, 18]. Применение одного из ингибиторов тирозинкиназы – сорафениба – в сочетании с химиотерапией позволило увеличить БСВ, но при этом больные, отнесенные к высокой группе риска, получали аллогенную ТГСК [19].

При ОМЛ также отмечена мутация генов, участвующих в метилировании ДНК, например *DNMT3A*, *IDH1*, *IDH2* и *TET2*, для блокирования которых применяются ингибиторы ДНК-метилтрансферазы: децитабин, 5-азацитидин, а также ингибиторы гистондеаце-

тилазы (вориностат и ВК) как без химиотерапии, так и в сочетании с химиопрепаратами [12, 20]. Кроме того, сочетание деметилирующих ДНК препаратов с ингибиторами гистондеацетилазы приводило к повышению эффективности ATRA-зависимой дифференцировки лейкозных клеток и ингибции хроматинмодифицирующей лизинспецифической метилтрансферазы, которая обладает избыточной активностью при ОМЛ, но не при ОПЛ [21]. Это исследование подтверждает работу M. Trast и соавт. (2005), в которой *in vitro* показана эффективная ингибция активности генов, участвующих в пролиферации, и активация генов, отвечающих за дифференцировку опухолевых клеток [22].

Еще одним путем поддержания опухолевого пула клеток при ОМЛ оказался дефект механизма восстановления поврежденной ДНК и накопление ДНК с большим количеством поломок, которые могут также быть самостоятельными ведущими мутациями [23–28]. Механизм восстановления поврежденной ДНК играет центральную роль в поддержании стабильности генома и, следовательно, отвечает за точную последовательность в программах дифференцировки клеток-предшественников [29, 30].

Судя по всему, в регулировании пролиферации и дифференцировки бластов участвует огромное количество генов, ферментов, белков, микро-РНК. Скорее всего, мы даже не знаем всего набора структур, вовлеченных в эти процессы в разные периоды развития опухоли. Кроме того, таргетная терапия позволяет блокировать ограниченное число путей регуляции опухолевых клеток, а эпигенетическая терапия, возможно, блокирует большее количество генов, участвующих в данном процессе. В то же время эпигенетическая терапия несколько не умаляет значения таргетных препаратов, которые могут применяться в сочетании с эпигенетическими препаратами в лечении больных ОМЛ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В протоколе НИИ ДОГ ОМЛ 2012 наряду с интенсивной химиотерапией проводилась эпигенетическая терапия ингибиторами гистондеацетилазы (ВК и ATRA) и ингибитором ДНК-метилтрансферазы (децитабин). Была достигнута ремиссия у всех больных, получивших децитабин после терапии индукции, в отличие от группы больных, получивших только химиотерапию. Также были достигнуты значительно высокие показатели БРВ и ОВ и более низкий КРР у пациентов, включенных в группу высокого риска, что указывает на повышение эффективности терапии при добавлении децитабина в схему лечения. Децитабин был более эффективен в режиме *timing*, чем в режиме *priming*, т. е. после индукционной химиоте-

рапии при меньшем количестве опухолевых клеток. Менее эффективным оказался 5-азациитидин, чем децитабин, поэтому этот рукав терапии протокола был закрыт. Добавление эпигенетической терапии к химиотерапии, возможно, позволит у части пациентов группы высокого риска избежать проведения аллогенной ТГСК во время первой ремиссии.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Исследование проведено при поддержке благотворительных фондов «Настенька» и «Подари жизнь».

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

ORCID

Popa A.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5318-8033>

Tiganova O.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7833-935X>

Sokova O.I. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7159-5302>

Subbotina N.N. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1766-9726>

Olshanskaya Yu.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2352-7716>

Kurdyukov B.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1896-0926>

Serebryakova I.N. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8389-4737>

Palladina A.D. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2400-7347>

Tupitsyn N.N. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3966-128X>

Mentkevich G.L. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0879-0731>

Литература / References

- Swerdlow S.H., Campo E., Harris N.L., Jaffe E.S., Pileri S.A., Stein H., Thiele J. (eds.). WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Revised 4th Edition. Lyon. IARC Press; 2017.
- Balgobind B.V., Hollink I.H., Arentsen-Peters S.T., Zimmermann M., Harbott J., Berna Beverloo H., et al. Integrative analysis of type-I and type-II aberrations underscores the genetic heterogeneity of pediatric acute myeloid leukemia. *Haematologica* 2011; 96 (10): 1478–87. DOI: 10.3324/haematol.2010.038976
- Jasmijn D.E., de Rooij C., Zwaan M., van den Heuvel-Eibrink M. Pediatric AML: From Biology to Clinical Management. *J Clin Med* 2015; 4 (1): 127–49. DOI: [org/10.3390/jcm4010127](https://doi.org/10.3390/jcm4010127)
- Valerio D.G., Katsman-Kuipers J.E., Jansen J.H., Verboon L.J., de Haas V., Stary J., et al. Mapping epigenetic regulator gene mutations in cytogenetically normal pediatric acute myeloid leukemia. *Haematologica* 2014; 99 (8): e130–2. DOI: 10.3324/haematol.2013.094565
- Creutzig U., Zimmermann M., Bourquin J.P., Dworzak M.N., Fleischhack G., Graf N., et al. Randomized trial comparing liposomal daunorubicin with idarubicin as induction for pediatric acute myeloid leukemia: Results from Study AML-BFM 2004. *Blood* 2013; 122: 37–43. DOI: 10.1182/blood-2013-02-484097
- Cooper T.M., Franklin J., Gerbing R.B., Alonzo T.A., Hurwitz C., Raimondi S.C., et al. AAML03P1, a pilot study of the safety of gemtuzumab ozogamicin in combination with chemotherapy for newly diagnosed childhood acute myeloid leukemia: A report from the Children's Oncology Group. *Cancer* 2011; 118 (3): 761–9. DOI: 10.1002/cncr.26190
- Gibson B.E., Webb D.K., Howman A.J., De Graaf S.S.N., Harrison C.J., Wheatley K.; United Kingdom Childhood Leukaemia Working Group and the Dutch Childhood Oncology Group. Results of a randomized trial in children with Acute Myeloid Leukaemia: Medical research council AML12 trial. *Br J Haematol* 2011; 155: 366–76. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2011.08851.x
- Попа А.В., Горохова Е.В., Флейшман Е.В., Сокова О.И., Серебрякова И.Н., Немировченко В.С. и др. Эпигенетическая терапия – важная составляющая в лечении детей, больных острым миелоидным лейкозом. *Клиническая онкогематология* 2011; 4 (1): 20–6. [Popa A.V., Gorohova E.V., Fleishman E.V., Sokova O.I., Serebryakova I.N., Nemirovchenko V.S., et al. Epigenetic therapy is an important component in treating children with acute myeloid leukemia. *Clinical Oncohematology* 2011; 4 (1): 20–6. (In Russ.)].
- Немировченко Н.В. Роль вальпроевой и полностью транс-ретиноевой кислот в лечении детей с острым миелоидным лейкозом. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М.; 2014. [Nemirovchenko N.V. The role of valproic acid and all-trans-retinoic acid in the treatment of children with acute myeloid leukemia. Dissert. PhD. M.; 2014. (In Russ.)].
- Khwaja A., Bjorkholm M., Gale R.E., Levine R.L., Jordan C.T., Ehninger G., et al. Acute Myeloid Leukemia. *Nat Rev Dis Primes* 2016; 2: 16010. DOI: [org/10.1038/nrdp.2016.10](https://doi.org/10.1038/nrdp.2016.10)
- di Masi A., Leboffe L., De Marinis E., Pagano F., Cicconi L., Rochette-Egly C., et al. Retinoic Acid Receptors: from molecular mechanisms to cancer therapy. *Mol Aspects Med* 2015; 41: 1–115. DOI: [org/10.1016/j.mam.2014.12.003](https://doi.org/10.1016/j.mam.2014.12.003)
- Zardo G., Cimino G., Nervi C. Epigenetic plasticity of chromatin in embryonic and hematopoietic stem/progenitor cells: therapeutic potential of cell reprogramming. *Leukemia* 2008; 22: 1503–18. DOI: 10.1038/leu.2008.141
- Ferguson L.R., Tathman A.L., Lin Z., Denny W.A. Epigenetic regulation of gene expression as an anticancer drug target. *Curr Cancer Drug Targets* 2011; 11: 199–212. DOI: 10.2174/156800911794328510
- Moore A.S., Kearns P.R., Knapper S., Pearson A.D.J., Zwaan C.M. Novel therapies for children with

- acute myeloid leukaemia. *Leukemia* 2013; 27 (7): 1451–60. DOI: 10.1038/leu.2013.106
15. De The H. Differentiation therapy revisited. *Nat Rev Cancer* 2018; 18: 117–27. DOI: 10.1038/nrc.2017.103
16. Meshinchi S., Alonzo T.A., Stirewalt D.L., Zwaan M., Zimmerman M., Reinhardt D., et al. Clinical implications of FLT3 mutations in pediatric AML. *Blood* 2006; 108 (12): 3654–61. DOI: 10.1182/blood-2006-03-009233
17. Sallmyr A., Fan J., Datta K., Kim K.-T., Grosu D., Shapiro P., et al. Internal tandem duplication of FLT3 (FLT3/ITD) induces increased ROS production, DNA damage, and misrepair: implications for poor prognosis in AML. *Blood* 2008; 111 (6): 3173–82. DOI: 10.1182/blood-2007-05-092510
18. Gu T.L., Nardone J., Wang Y., Loriaux M., Villén J., Beausoleil S., et al. Survey of activated FLT3 signaling in leukemia. *PLoS One* 2011; 6 (4): e19169. DOI: 10.1371/journal.pone.0019169
19. Greenblatt S.M., Nimmer S.D. Chromatin modifiers and the promise of epigenetic therapy in acute leukemia. *Leukemia* 2014; 28: 1396–406. DOI: 10.1038/leu.2014.94
20. Schenk T., Chen W.C., Göllner S., Howell L., Jin L., Hebestreit K., et al. Inhibition of the LSD1 (KDM1A) demethylase reactivates the all-trans-retinoic acid differentiation pathway in acute myeloid leukemia. *Nat Med* 2012; 18: 605–11. DOI: 10.1038/nm.2661
21. Pollard J.A., Chang B.H., Cooper T.M., Gross T., Gupta S., Ho P.A., et al. Sorafenib treatment following hematopoietic stem cell transplant in pediatric FLT3/ITD⁺ AML. *Blood* 2013; 122 (21): 3969. DOI: 10.1182/blood.V122.21.3969.3969
22. Trus M.R., Yang L., Saiz F.S., Bordeleau L., Jurisica I., Minden M.D. The histone deacetylase inhibitor valproic acid alters sensitivity towards all trans retinoic acid in acute myeloblastic leukemia cells. *Leukemia* 2005; 19: 1161–8. DOI: 10.1038/sj.leu.2403773
23. Alcalay M., Meani N., Gelmetti V., Fantozzi A., Fagioli M., Orleth A., et al. Acute myeloid Leukemia fusion proteins deregulate genes involved in stem cell maintenance and DNA repair. *J Clin Invest* 2003; 112: 1751–61. DOI: 10.1172/JCI17595
24. Billinger L., Rucker F.G., Kurz S., Du J., Scholl C., Sander S., et al. Gene expression profiling identifies distinct subclasses or core binding factor acute myeloid leukemia. *Blood* 2007; 110: 1291–300. DOI: 10.1182/blood-2006-10-049783
25. Krajci O., Wunderlich M., Geiger H., Chou F.-S., Schleimer D., Jansen M., et al. P53 signaling in response to increased DNA damage sensitizes AML1-ETO cells to stress-induced death. *Blood* 2008; 111: 2190–9. DOI: 10.1182/blood-2007-06-093682
26. Esposito M.T., So C.W. DNA damage accumulation and repair defects in acute myeloid leukemia: implications for pathogenesis, disease progression and chemotherapy resistance. *Chromosoma* 2014; 123: 545–61. DOI: 10.1007/s00412-014-0482-9
27. Popp H.D., Naumann N., Brendel S., Henzler T., Weiss C., Hofmann W.-K., Fabarius A. Increase of DNA damage and alteration of the DNA damage response in myelodysplastic syndromes and acute myeloid leukemias. *Leuk Res* 2017; 57: 112–8. DOI: 10.1016/j.leukres.2017.03.011
28. Voisset E., Moravsik E., Stratford E.W., Jaye A., Palgrave C.J., Hills R.K., et al. PML nuclear body disruption cooperates in APL pathogenesis and impairs DNA damage repair pathways in mice. *Blood* 2018; 131: 636–48. DOI: 10.1016/j.leukres.2017.03.011
29. Nagaria P., Robert C., Rassool F.V. DNA double-strand break response in stem cells: mechanisms to maintain genomic integrity. *Biochim Biophys Acta* 2013; 1830: 2345–53. DOI: 10.1016/j.leukres.2017.03.011
30. Santos M.A., Faryabi R.B., Ergen A.V., Day A.M., Malhowski A., Canela A., et al. DNA-damage-induced differentiation of leukemic cells as an anti-cancer barrier. *Nature* 2014; 514: 107–11. DOI: 10.1038/nature13483